

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

08/809699



| |
|-------------------|
| REC'D 22 NOV 1995 |
| WIPO PCT |

Bescheinigung

PRIORITY DOCUMENT

Die BASF Aktiengesellschaft in 67056 Ludwigshafen hat
eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Neue Carbonsäurederivate, ihre Herstellung
und Verwendung"

am 7. September 1995 beim Deutschen Patentamt eingereicht
und erklärt, daß sie dafür die Innere Priorität der Anmeldung
in der Bundesrepublik Deutschland vom 14. Oktober 1994,
Aktenzeichen P 44 36 851.8, in Anspruch nimmt.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wieder-
gabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die
Symbole C 07 D 239/60, C 07 D 239/70, C 07 D 403/12,
C 07 D 405/12, C 07 D 491/044, C 07 D 487/04, C 07 D 495/04,
C 07 D 409/12, C 07 D 413/12, C 07 D 417/12, A 61 K 31/41 und
A 61 K 31/505 der Internationalen Patentklassifikation
erhalten.

München, den 16. Oktober 1995

Der Präsident des Deutschen Patentamts

Im Auftrag

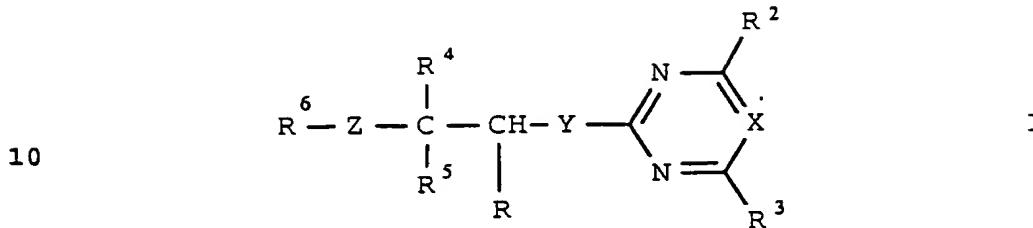
Nietiedt

Aktenzeichen: 195 33 023.4

Patentanspruch

Carbonsäurederivate der Formel I

5



in der R eine Formylgruppe, ein Tetrazol, Nitril, eine Gruppe
15 COOH oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest bedeutet und die
übrigen Substituenten folgende Bedeutung haben:

R² Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂,
Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
20 C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

X Stickstoff oder CR¹⁴, worin R¹⁴ Wasserstoff oder C₁-5-Alkyl
bedeutet oder CR¹⁴ zusammen mit CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen
Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder
25 zwei C₁-4-Alkylgruppen substituiert sein kann und worin
jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff, Schwefel,
-NH oder -NC₁-4-Alkyl ersetzt sein kann;

R³ Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂,
30 Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
C₁-C₄-Halogenalkoxy, -NH-O-C₁-4-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio oder CR³
ist mit CR¹⁴ wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen
Ring verknüpft;

35 R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):

Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der
folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro,
Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
40 C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Amino,
C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino; oder

Neue Carbonsäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäurederivate, deren Herstellung und Verwendung.

Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das

10 von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird. Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vaso- konstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es

15 ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988).

20 Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, wurden erhöhte Plasmaspiegel von Endothelin gefunden bei Patienten mit Hypertonie, akutem Myokardinfarkt, pulmonärer

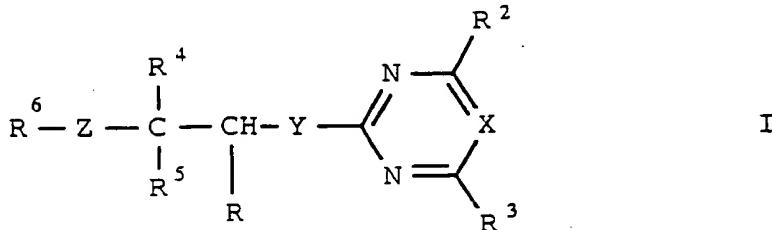
25 Hypertonie, Raynaud-Syndrom, Atherosklerose und in den Atem- wegen von Asthmatiskern (Japan J. Hypertension, 12, 79 (1989), J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990)).

30 Demnach sollten Substanzen, die spezifisch die Bindung von Endothelin an den Rezeptor inhibieren, auch die obengenannten ver- schiedenen physiologischen Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.

35 Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Carbonsäurederivate gute Hemmstoffe für Endothelinrezeptoren sind.

Gegenstand der Erfindung sind Carbonsäurederivate der Formel I

40



45

2

Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;

5

oder C₃-C₇-Cycloalkyl;

R⁶

Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₃-C₈-Alkylcarbonylalkyl, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino, Phenyl oder ein- oder mehrfach, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio substituiertes Phenyl oder Phenoxy;

20

Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino oder Dioxomethylen oder Dioxoethylen;

25

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio; mit der Maßgabe, daß R⁶ nur dann Wasserstoff bedeuten kann, wenn Z keine Einfachbindung darstellt;

Y

Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung;

40

Z Schwefel, Sauerstoff, -SO-, -SO₂- oder eine Einfachbindung.

in der R eine Formylgruppe, Tetrazol, Nitril, eine Gruppe COOH oder einen zu COOH hydrolysbaren Rest bedeutet und die übrigen Substituenten folgende Bedeutung haben:

5 R² Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

X Stickstoff oder CR¹⁴, worin R¹⁴ Wasserstoff oder C₁-5-Alkyl bedeutet oder CR¹⁴ zusammen mit CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder zwei C₁-4-Alkylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -NC₁-4-Alkyl ersetzt sein kann;

15 R³ Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, -NH-O-C₁-4-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio oder CR³ ist mit CR¹⁴ wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):

25 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino; oder

30 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind oder C₃-C₇-Cycloalkyl;

35 R⁶ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl oder C₃-C₃-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₅-Alkenyloxy, C₃-C₅-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₃-C₈-Alkylcarbonylalkyl, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino, Phenyl oder ein- oder mehrfach, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio substituiertes Phenyl oder Phenoxy;

3

5 Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, Dioxomethylen oder Dioxoethylen;

10 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

15 mit der Maßgabe, daß R⁶ nur dann Wasserstoff bedeuten kann, wenn Z keine Einfachbindung darstellt;

20 Y Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung;

Z Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung.

25 Die Verbindungen und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, wie z.B. IV und VI, können ein oder mehrere asymmetrische substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Solche Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantio-
30 merenreinen Verbindung als Wirkstoff.

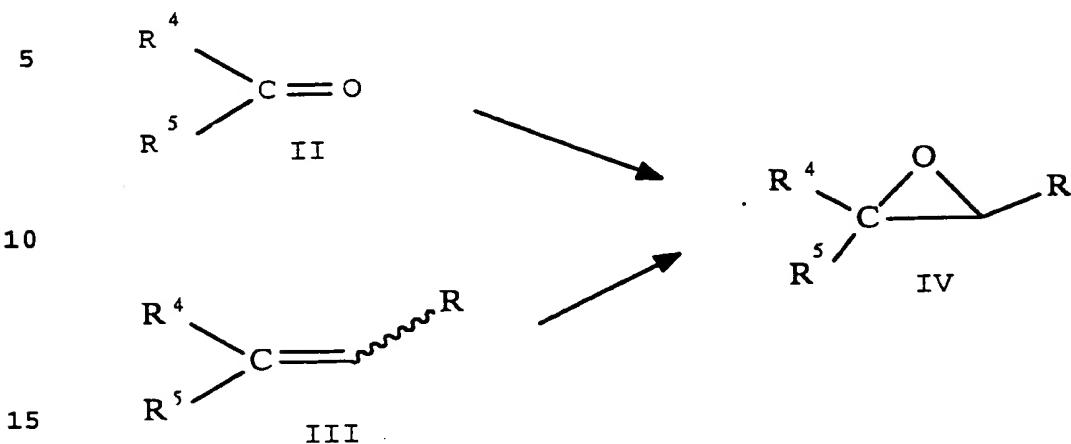
Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben genannten Carbonsäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für Endothelin-
35 rezeptoren.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Herstellung von Verbindungen der Formel IV in enantiomerenreiner Form. Die enantioselektive Epoxidierung eines zweifach Phenyl-substituierten Olefins ist bekannt (J. Org. Chem. 1994, 59, 4378-4380). Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß auch Estergruppen in diesen Systemen eine Epoxidierung in hoher optischer Reinheit erlauben.

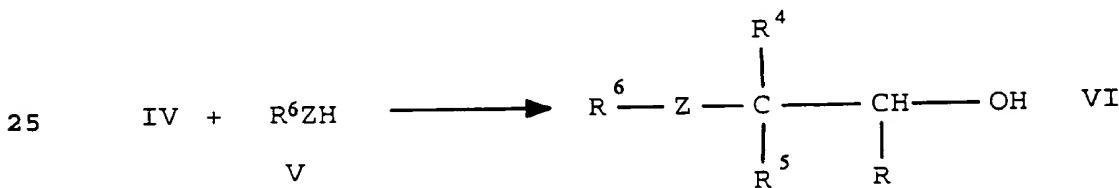
45 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Z Schwefel oder Sauerstoff ist, geht aus von den Epoxiden IV, die man in allgemein bekannter Weise, z.B. wie in J. March, Advanced

4

Organic Chemistry, 2nd ed., 1983, S. 862 und S. 750 beschrieben,
aus den Ketonen II oder den Olefinen III erhält:



Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI können hergestellt werden, indem man die Epoxide der allgemeinen Formel IV (z.B. mit R = ROOR¹⁰) mit Alkoholen oder Thiolen der allgemeinen Formel V, 20 in der R⁶ und Z die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, zur Reaktion bringt.



Dazu werden Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit Verbindungen der Formel V, im Molverhältnis von etwa 1:1 bis 1:7, 30 bevorzugt 1 bis 3 Moläquivalenten, auf eine Temperatur von 50 bis 200°C, bevorzugt 80 bis 150°C, erhitzt.

Die Reaktion kann auch in Gegenwart eines Verdünnungsmittels erfolgen. Zu diesem Zweck können sämtliche gegenüber den ver- 35 wendeten Reagenzien inerte Lösungsmittel verwendet werden.

Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind Wasser, aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein 40 können, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstoff-tetrachlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tert.-Butylether-Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Ketone, wie zum Beispiel Aceton, Methylethyleketon, Methylisopropylketon und Methyl-isobutyliketon, Nitrile, wie zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Alkohole, wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Iso-

5

propanol, Butanol und Ethylenglycol, Ester, wie zum Beispiel Ethylacetat und Amylacetat, Säureamide, wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, Sulfoxide und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und 5 Sulfolan, Basen, wie zum Beispiel Pyridin, cyclische Harnstoffe wie 1,3-Dimethylimidazolidin-2-on und 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon.

Die Reaktion wird dabei bevorzugt in einem Temperaturbereich 10 zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches durchgeführt.

Die Gegenwart eines Reaktionskatalysators kann von Vorteil sein. Als Katalysatoren kommen dabei starke organische und anorganische 5 Säuren sowie Lewissäuren in Frage. Beispiele hierfür sind unter anderem Schwefelsäure, Salzsäure, Trifluoressigsäure, p-Toluolsulfonsäure, Bortrifluorid-Etherat und Titan(IV)-Alkoholate.

Verbindungen der Formel VI, in denen R⁴ und R⁵ Cycloalkyl bedeu- 20 tet, können auch dadurch hergestellt werden, daß man Verbindungen der Formel VI, in denen R⁴ und R⁵ Phenyl, Naphthyl oder wie oben beschrieben substituiertes Phenyl oder Naphthyl bedeutet, einer Kernhydrierung unterwirft.

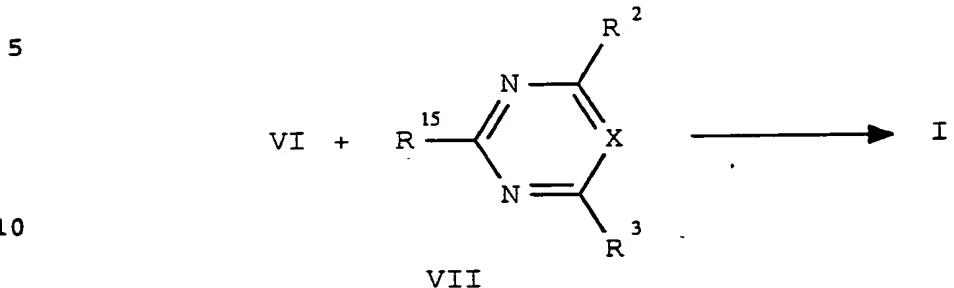
25 Verbindungen der Formel VI können in enantiomerenreiner Form erhalten werden, indem man von enantiomerenreiner Verbindungen der Formel IV ausgeht und sie in beschriebener Weise mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

30 Weiterhin kann man enantiomerenreine Verbindungen der Formel VI erhalten, indem man mit racemischen bzw. diastereomeren Verbindungen der Formel VI eine klassische Racematspaltung mit geeigneten enantiomerenreinen Basen wie z.B. Brucin, Strychnin, Quinin, Quinidin, Chinchonidin, Chinchonin, Yohimbin, Morphin, 35 Dehydroabietylamin, Ephedrin (-), (+), Deoxyephedrin (+), (-), threo-2-Amino-1-(p-nitrophenyl)-1,3-propandiol (+), (-), threo-2-(N,N-Dimethylamino)-1-(p-nitrophenyl)-1,3-propandiol (+), (-) threo-2-Amino-1-phenyl-1,3-propandiol (+), (-), α-Methylbenzylamin (+), (-), α-(1-Naphthyl)ethylamin (+), (-), α-(2-Naphthyl)ethylamin (+), (-), Aminomethylpinan, N,N-Dimethyl-1-phenylethylamin, N-Methyl-1-phenylethylamin, 4-Nitrophenylethylamin, Pseudoephedrin, Norephedrin, Norpseudoephedrin, Aminosäurerivate, Peptidderivate durchführt.

45 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Y Sauerstoff bedeutet und die restlichen Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung haben, können beispielsweise

6

derart hergestellt werden, daß man die Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII,



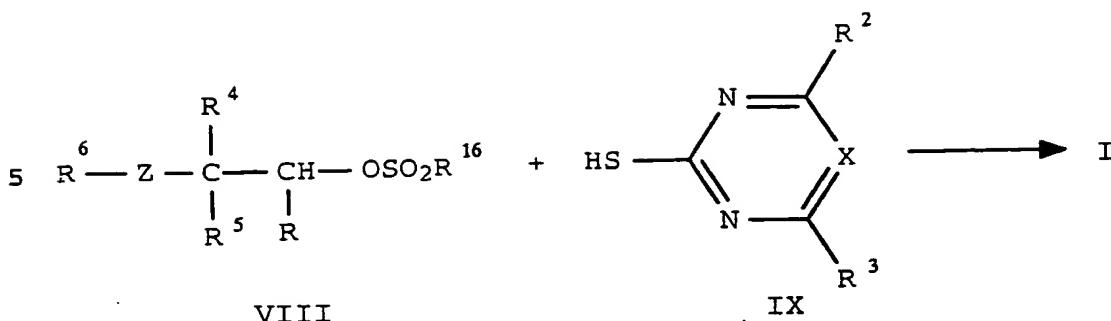
in der R^{15} Halogen oder $R^{16}-SO_2-$ bedeutet, wobei R^{16} C₁-C₄-Alkyl,
15 C₁-C₄-Halogenalkyl oder Phenyl sein kann, zur Reaktion bringt.
Die Reaktion findet bevorzugt in einem der oben genannten inerten Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes VI bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt
20 des Lösungsmittels statt.

Verbindungen der Formel VII sind bekannt, teilweise käuflich oder können nach allgemein bekannter Weise hergestellt werden.

25 Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkali-metallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein
30 Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid dienen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Y Schwefel bedeutet und die restlichen Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VIII, die in bekannter Weise aus Verbindungen der allgemeinen Formel VI erhältlich sind und in denen die Substituenten die oben angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel IX, in der R², R³ und X die unter der allgemeinen
40 Formel I angegebene Bedeutung haben, zur Reaktion bringt.

7



10

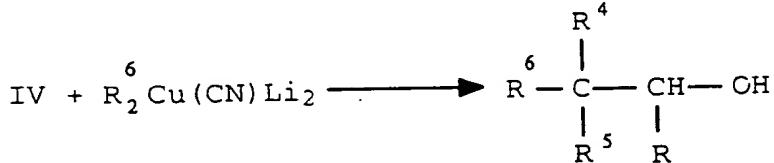
Die Reaktion findet bevorzugt in einem der oben genannten inerten Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. eine Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes IX bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

Als Base können neben den oben genannten auch organische Basen wie Triethylamin, Pyridin, Imidazol oder Diazabicycloundecan dienen.

20

Carbonsäurederivate der Formel VIa (Z in Formel VI = direkte Bindung) können hergestellt werden, indem man Epoxide der Formel IV mit Cupraten der Formel XI zur Reaktion bringt:

25



30

XI

VIa

Die Cuprate lassen sich wie in Tetrahedron Letters 23, 3755 (1982) beschrieben herstellen.

35

Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß man von den entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen der Formel I, in denen R COOH bedeutet, ausgeht und diese zunächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Säurehalogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung HOR^{10} umsetzt. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und erfordert oft die Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen. Diese beiden Schritte lassen sich beispielsweise auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels wie eines Carbodiimids auf die Hydroxylverbindung einwirken läßt.

Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch hergestellt werden, daß man von den Salzen der entsprechenden Carbonsäuren ausgeht, d. h. von Verbindungen der Formel I, in denen R für eine Gruppe COR¹ und R¹ für OM stehen, wobei M ein Alkalimetallkation oder das Äquivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese Salze lassen sich mit vielen Verbindungen der Formel R¹-A zur Reaktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl substituiertes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z.B. Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe. Verbindungen der Formel R¹-A mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht zu erhalten. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen.

Der Rest R in Formel I ist breit variabel. Beispielsweise steht R für eine Gruppe

20



25 in der R¹ die folgende Bedeutung hat:

a) Wasserstoff;

b) eine Succinylimidoxygruppe;

30

c) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, insbesondere Fluor und Chlor und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann:

35

C₁-C₄-Alkyl wie Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl;

40 C₁-C₄-Halogenalkyl, insbesondere C₁-C₂-Halogenalkyl wie beispielsweise Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl und Pentafluorethyl;

45

9

C₁-C₄-Halogenalkoxy, insbesondere C₁-C₂-Halogenalkoxy
wie Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy,
1-Fluorethoxy, 2-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy,
1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy,
5 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy und Pentafluorethoxy,
insbesondere Trifluormethoxy;

C₁-C₄-Alkoxy wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy,
Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy, 1,1-Dimethylethoxy,
10 insbesondere Methoxy, Ethoxy, 1-Methylethoxy;

C₁-C₄-Alkylthio wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio,
1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methyl-
15 propylthio, 1,1-Dimethylethylthio, insbesondere Methylthio
und Ethylthio;

d) R¹ ferner ein Rest

in dem m für 0 oder 1 steht und R⁷ und R⁸, die gleich oder
25 unterschiedlich sein können, die folgende Bedeutung haben:

Wasserstoff

C₁-C₈-Alkyl, insbesondere C₁-C₄-Alkyl wie oben genannt;

30 C₃-C₆-Alkenyl wie 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl,
1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl,
3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl,
2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl,
35 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl,
1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl,
1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl,
5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl,
3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl,
40 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl,
1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl,
3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl,
1,1-Dimethyl-2-but enyl, 1,1-Dimethyl-3-but enyl,
1,2-Dimethyl-2-but enyl, 1,2-Dimethyl-3-but enyl,
45 1,3-Dimethyl-2-but enyl, 1,3-Dimethyl-3-but enyl,
2,2-Dimethyl-3-but enyl, 2,3-Dimethyl-2-but enyl,
2,3-Dimethyl-3-but enyl, 1-Ethyl-2-but enyl, 1-Ethyl-3-but enyl,

10

2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Tri-methyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl und 3-Methyl-2-pentenyl;

5

C_3-C_6 -Alkinyl wie 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl,

10

3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl, 1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl, 2-Methyl-4-pentinyl, 3-Methyl-4-pentinyl, 4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl,

15

1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl, 2,2-Dimethyl-3-butinyl, 1-Ethyl-2-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl, 2-Ethyl-3-butinyl und 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl, vorzugsweise 2-Propinyl, 2-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl und 1-Methyl-2-butinyl, insbesondere 2-Propinyl

20

C_3-C_6 -Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, Cyclooctyl, wobei diese Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen jeweils ein bis fünf Halogenatome, insbesondere Fluor oder Chlor und/oder ein bis zwei der folgenden Gruppen tragen können:

25

C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Halogenalkoxy wie vorstehend genannt, C_3-C_6 -Alkenyloxy, C_3-C_6 -Alkenylthio, C_3-C_6 -Alkinyloxy, C_3-C_6 -Alkinylthio, wobei die in diesen Resten vorliegenden Alkenyl- und Alkinylbestandteile vorzugsweise den oben genannten Bedeutungen entsprechen;

30

C_1-C_4 -Alkylcarbonyl wie insbesondere Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, 1-Methylethylcarbonyl, Butylcarbonyl, 1-Methylpropylcarbonyl, 2-Methylpropylcarbonyl, 1,1-Dimethylethylcarbonyl;

35

C_1-C_4 -Alkoxy carbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propyloxycarbonyl, 1-Methylethoxycarbonyl, Butyloxycarbonyl, 1-Methylpropyloxycarbonyl, 2-Methylpropyloxycarbonyl, 1,1-Dimethylethoxycarbonyl;

40

C_3-C_6 -Alkenylcarbonyl, C_3-C_6 -Alkinylcarbonyl, C_3-C_6 -Alkenyloxy-carbonyl und C_3-C_6 -Alkinyloxy carbonyl, wobei die Alkenyl- bzw. Alkinylreste vorzugsweise, wie voranstehend im einzelnen aufgeführt, definiert sind;

11

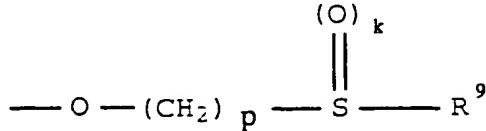
Phenyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, z.B. ein-
bis dreifach substituiert durch Halogen, Nitro, Cyano,
C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogen-
alkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio wie beispielsweise 2-Fluorphenyl,
5 3-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Nitrophenyl,
4-Cyanophenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Methoxyphenyl,
4-Trifluorethoxyphenyl, 2-Methylthiophenyl, 2,4-Dichlor-
phenyl, 2-Methoxy-3-methylphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl,
2-Nitro-5-cyanophenyl, 2,6-Difluorphenyl;

10 Di-C₁-C₄-Alkylamino wie insbesondere Dimethylamino, Dipropyl-
amino, N-Propyl-N-methylamino, N-Propyl-N-ethylamino, Diiso-
propylamino, N-Isopropyl-N-methylamino, N-Isopropyl-N-ethyl-
amino, N-Isopropyl-N-propylamino;

15 R⁷ und R⁸ ferner Phenyl, das durch einen oder mehrere, z.B.
ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann:
Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl,
C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio, wie
20 insbesondere oben genannt;

oder R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam eine zu einem Ring
geschlossene, optionell substituierte, z.B. durch C₁-C₄-Alkyl
substituierte C₄-C₇-Alkylenkette, die ein Heteroatom, aus-
25 gewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff,
enthalten kann wie -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-,
-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -CH₂-S-(CH₂)₃-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-,
-NH-(CH₂)₃-, -CH₂-NH-(CH₂)₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-(CH₂)₃-;

30 e) R¹ ferner eine Gruppe



35 in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4
annehmen und R⁹ für

40 C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl
oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, wie ins-
besondere oben genannt.

f) R¹ ferner ein Rest OR¹⁰, worin R¹⁰ bedeutet:

45 Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls wie Lithium,
Natrium, Kalium oder das Kation eines Erdalkalimetalls wie
Calcium, Magnesium und Barium oder ein umweltverträgliches

12

organisches Ammoniumion wie tertiäres C₁-C₄-Alkylammonium oder das Ammoniumion;

5 C₁-C₆-Cycloalkyl wie vorstehend genannt, welches ein bis drei C₁-C₄-Alkylgruppen tragen kann;

10 C₁-C₆-Alkyl wie insbesonder Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methyl-ethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethyl-ethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, welches ein bis fünf Halogenatome, insbesondere Fluor und Chlor und/oder einen der folgenden Reste tragen kann:

20 C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Cyano, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₃-C₆-Cycloakyl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die aromatischen Reste ihrerseits jeweils ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen können: Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;

30 eine C₁-C₆-Alkylgruppe wie vorstehend genannt, welch ein bis fünf Halogenatome, insbesonder Fluor und/oder Chlor tragen kann und einen der folgenden Reste trägt: ein 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, oder ein 5-gliedriger Heteroaromat enthaltend ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann:

35 Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl, 3-Methyl-1-pyrazolyl, 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl, 3-Isopropylisoxazol-5-yl, 3-Methylisoxazol-5-yl, Oxazol-2-yl, Thiazol-2-yl, Imidazol-2-yl, 3-Ethylisoxazol-5-yl, 3-Phenylisoxazol-5-yl, 3-tert.-Butylisoxazol-5-yl;

13

eine C₁-C₅-Alkylgruppe, welche in der 2-Position einen der folgenden Reste trägt: C₁-C₄-Alkoxyimino, C₃-C₅-Alkinylloxyimino, C₃-C₅-Halogenalkenyloxyimino oder Benzyloxyimino:

5 eine C₃-C₅-Alkenyl- oder eine C₃-C₅-Alkinylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;

R¹⁰ ferner ein Phenylrest, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann:

10 Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;

15 ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, welcher ein bis zwei Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl,

20 3-Methyl-1-pyrazolyl, 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl,

25 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl, 3,4-Dichlorimidazol-1-yl;

R¹⁰ ferner ein Gruppe



worin R¹¹ und R¹², die gleich oder verschieden sein können, bedeuten:

35 C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₅-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio und/oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest, wie insbesondere vorstehend genannt, tragen können;

40 Phenyl, das durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio, wobei diese Reste insbesondere den oben genannten entsprechen;

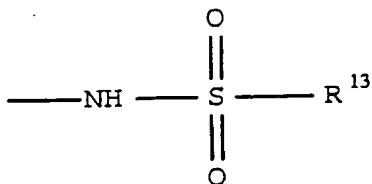
14

oder R¹¹ und R¹² bilden gemeinsam eine C₃-C₁₂-Alkylenkette, welche ein bis drei C₁-C₄-Alkylgruppen tragen und ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff enthalten kann, wie insbesondere bei R⁷ und R⁸ genannt.

5

g) R: ferner ein Rest

10

worin R¹³ bedeutet:

15

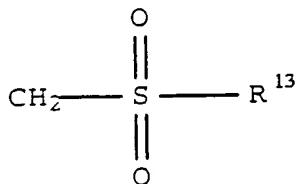
C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₃-C₈-Cycloalkyl wie insbesondere vorstehend genannt, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie oben genannt tragen können;

20

Phenyl, gegebenenfalls substituiert, insbesondere wie vorstehend genannt.

h) R¹ ein Rest

25



30

worin R¹³ die oben genannte Bedeutung hat.

R kann weiterhin sein:

35 Tetrazol oder Nitril.

Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - bevorzugt, in denen 40 die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R² Wasserstoff, Hydroxy, N(C₁-C₄-Alkyl)₂, die bei R¹ im einzelnen genannten C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Halogenalkoxy-, C₁-C₄-Alkylthiogruppen und Halogenatome, insbesondere Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy;

15

X Stickstoff oder CR¹⁴, worin

R¹⁴ Wasserstoff oder Alkyl bedeutet oder CR¹⁴ zusammen mit CR³ einen 4- bis 5-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, 5 in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie -CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-CH₂O-, insbesondere Wasserstoff, -CH₂-CH₂-O-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-O-, -C(CH₃)=C(CH₃)-O-, -CH=C(CH₃)-O- oder -C(CH₃)=C(CH₃)-S;

10 R³ die bei R¹ genannten Wasserstoff, Hydroxy, N(C₁-C₄-Alkyl)₂, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Halogen-alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthiogruppen und Halogenatome, insbesondere Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, 15 Trifluormethoxy oder mit R¹⁴ wie oben genannt zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft ist;

20 R⁴ und R⁵ Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl; 25 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind oder C₃-C₇-Cycloalkyl;

30 R⁶ C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl wie insbesondere oben genannt, wobei diese Reste jeweils ein-oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, 35 C₁-C₄-Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenoxy, wie insbesondere vorstehend genannt;

40 Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehreren der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Akylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino, wie insbesondere bei 45 R⁷ und R⁴ genannt;

16

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl,
5 C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy,
C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl,
10 C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio, wie insbesondere bei R⁴ genannt;

Y Schwefel, Sauerstoff oder eine Einfachbindung;
Z Schwefel, Sauerstoff, -SO-, -SO₂- oder eine Einfachbindung.

15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

20 R² C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy

X Stickstoff oder CR¹⁴, worin

R¹⁴ Wasserstoff oder Alkyl bedeutet oder CR¹⁴ zusammen mit CR³ 25 einen 4- bis 5-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet wie z.B. -CH₂-CH₂-CH₂- , -CH=CH-CH₂- , in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie -CH₂-CH₂-O- , -CH=CH-O- , -CH₂-CH₂-CH₂-O- , -CH=CH-CH₂O- , insbesondere Wasserstoff,
30 -CH₂-CH₂-O- , -CH(CH₃)-CH(CH₃)-O- , -C(CH₃)=C(CH₃)-O- , -CH=C(CH₃)-O- oder -C(CH₃)=C(CH₃)-S;

R³ die bei R¹ genannten C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl- thiogruppen oder mit R¹⁴ wie oben genannt zu einem 5- oder 35 6-gliedrigen Ring verknüpft ist;

R⁴ und R⁵ Phenyl (gleich oder verschieden), die durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl,
40 C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio oder

R⁴ und R⁵ sind Phenylgruppen, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂- , NH- oder
45 N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind; oder

R⁴ und R⁵ sind C₃-C₇-Cycloalkyl;

17

R⁶ C₁-C₅-Alkyl, C₃-C₅-Alkenyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein-oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₅-Alkenyloxy, C₁-C₄-Alkylthio;

5

Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehreren der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Arylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino;

10 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein Stickstoffatom und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

15 Y Schwefel, Sauerstoff oder eine Einfachbindung;
Z Schwefel, Sauerstoff, -SO-, -SO₂- oder eine Einfachbindung.

25

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, akutem Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie, benigne Prostata-Hyperplasie, ischämisches und durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie.

30

35 Die gute Wirkung der Verbindungen lässt sich in folgenden Versuchen zeigen:

Rezeptorbindungsstudien

40

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET_A-Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen und Meerschweinchen-Kleinhirnmembranen mit > 60 % ET_B- im Vergleich zu ET_A-Rezeptoren eingesetzt.

45

Membranpräparation

Die ET_A-Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in F₁₂-Medium mit 10 % fötalem Kälberserum, 1 % Glutamin, 100 E/ml Penicillin und 0,2 % Streptomycin (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit F₁₂-Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 x g gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit 10 Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10 % Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10⁷-Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Membranen wurden bei 20.000 x g 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

15

Meerschweinchenkleinhirne wurden im Potter-Elvehjem-Homogenisator homogenisiert und durch differentielle Zentrifugation 10 min bei 1.000 x g und wiederholte Zentrifugation des Überstandes 10 min bei 20.000 x g gewonnen.

20

Bindungstests

Für den ET_A- und ET_B-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM MnCl₂, 40 µg/ml 25 Bacitracin und 0,2 % BSA) in einer Konzentration von 50 µg Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM [125J]-ET₁ (ET_A-Rezeptortest) oder 25 pM [125J]-RZ₃ (ET_B-Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10⁻⁷ M ET₁ bestimmt. Nach 30 min 30 wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem 35 Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Funktionelles in vitro-Testsystem für die Suche nach Endothelin-rezeptor (Subtyp A)-Antagonisten

40 Dieses Testsystem ist ein funktioneller, auf Zellen basierender Test für Endothelinrezeptoren. Bestimmte Zellen zeigen, wenn sie mit Endothelin 1 (ET1) stimuliert werden, einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Dieser Anstieg kann in intakten Zellen, die mit Calcium-sensitiven Farbstoffen beladen 45 wurden, gemessen werden.

19

Aus Ratten isolierte 1-Fibroblasten, bei denen ein endogener Endothelinrezeptor vom A-Subtyp nachgewiesen wurde, wurden mit dem Fluoreszenzfarbstoff Fura 2-an wie folgt beladen: Nach Trypsinierung wurden die Zellen in Puffer A (120 mM NaCl,

5 5 mM KCl, 1,5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 25 mM HEPES, 10 mM Glucose, pH 7,4) bis zu einer Dichte von 2 x 10⁶/ml resuspendiert und in 30 min bei 37°C im Dunkeln mit Fura 2-am (2 µM), Pluronics F-127 (0,04 %) und DMSO (0,2 %) inkubiert. Danach wurden die Zellen zweimal mit Puffer A gewaschen und zu 2 x 10⁶/ml resuspendiert.

10

Das Fluoreszenzsignal von 2 x 10⁵ Zellen pro ml bei Ex/Em 380/510 wurde bei 30°C kontinuierlich registriert. Zu den Zellen wurden die Testsubstanzen und nach einer Inkubationszeit von 3 min ET1 wurde die maximale Änderung der Fluoreszenz bestimmt. Die Antwort 15 der Zellen auf ET1 ohne vorherige Zugabe einer Testsubstanz diente als Kontrolle und wurde gleich 100 % gesetzt.

Testung der ET-Antagonisten in vivo

20 Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinallisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

25 In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 µg/kg ET1 zu einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

Den Testtieren wurde 5 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen 30 i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen Eigenschaften wurde der Blutdruckanstieg in den Testtieren mit dem in den Kontrolltieren verglichen.

Endothelin-1 induzierter "sudden death" an Mäusen

35

Das Testprinzip besteht in der Hemmung des durch Endothelin verursachten plötzlichen Herztodes der Maus, der wahrscheinlich durch Verengung der Herzkranzgefäß bedingt ist, durch Vorbehandlung mit Endothelin-Rezeptorantagonisten. Nach intravenöser

40 Injektion von 10 nmol/kg Endothelin im Volumen von 5 ml/kg Körpergewicht kommt es innerhalb weniger Minuten zum Tod der Tiere.

Die letale Endothelin-1 Dosis wird jeweils an einem kleinen Tierkollektiv überprüft. Wird die Prüfsubstanz intravenös appliziert, erfolgt meist 5 min danach die im Referenzkollektiv letale Endo-

20

thelin-1 Injektion. Bei anderen Applikationsarten verlängern sich die Vorgabezeiten, gegebenenfalls bis zu mehreren Stunden.

Die Überlebensrate wird dokumentiert und effektive Dosen, die
5 50 % der Tiere 24 h oder länger gegen den Endothelin-Herztod schützen (ED 50) werden ermittelt.

Funktioneller Gefäßtest für Endothelin-Rezeptorantagonisten

10 An Aortensegmenten des Kaninchens wird nach einer Vorspannung von 2 g und einer Relaxationszeit von 1 h in Krebs-Henseleitlösung bei 37°C und einem pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 zunächst eine K⁺-Kontraktur ausgelöst. Nach Auswaschen wird eine Endothelin-Dosiswirkungskurve bis zum Maximum erstellt.

15 Potentielle Endothelin-Antagonisten werden an anderen Präparaten des gleichen Gefäßes 15 min vor Beginn der Endothelin-Dosiswirkungskurve appliziert. Die Effekte des Endothelins werden in % der K⁺-Kontraktur berechnet. Bei wirksamen Endothelin-Antagonisten 20 kommt es zur Rechtsverschiebung der Endothelin-Dosiswirkungskurve.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intra- 25 peritoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht 30 bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als 35 Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füll- 40 stoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließreguliermitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). 45 Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

Synthesebeispiele

Beispiel 1

2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

5

5 g (19,6 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester wurden in 50 ml absolutem Methanol gelöst und bei 0°C mit 0,1 ml Bortrifluorid-Etherat versetzt. Man rührte 2 h bei 0°C und weitere 12 h bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand mit Essigester aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verblieben 5,5 g (88 %) eines schwach gelben Öls.

15 Beispiel 2

2-Hydroxy-3-phenoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

5 g (19,6 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester und 5,6 g (60 mmol) Phenol wurden zusammen 6 h auf 100°C erhitzt. 20 Nach Abdestillieren des überschüssigen Phenols am Hochvakuum und chromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel mit Hexan/Essigestergemischen erhielt man 4,9 g (77 %) eines schwach gelben Öls.

25 Beispiel 3

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester

2,86 g (10 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,3 g (12 mmol) Natriumhydrid versetzt. Man rührte 1 h und gab dann 2,2 g (10 mmol) 4,6-Dimethoxy-2-methylsulfonylpyrimidin zu. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde vorsichtig mit 10 ml Wasser hydrolysiert, mit Essigsäure ein pH-Wert von 5 eingestellt und 35 das Lösungsmittel am Hochvakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in 100 ml Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 10 ml Ether versetzt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verblieben 40 3,48 g (82 %) eines weißen Pulvers.

mp.: 81°C

Beispiel 4

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure

5 2,12 g (5 mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden in 50 ml Dioxan gelöst, mit 10 ml 1 n KOH-Lösung versetzt und 3 h bei 100°C gerührt. Die Lösung wurde mit 300 ml Wasser verdünnt und mit Essigester zur Entfernung von nicht umgesetztem Ester extrahiert.

10 Anschließend stellte man die Wasserphase mit verdünnter Salzsäure auf pH 1-2 und extrahierte mit Essigester. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit einem Ether/Hexan-Gemisch versetzt und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verblieben 1,85 g

15 (90 %) eines weißen Pulvers.

Fp.: 167°C

Beispiel 5

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-

20 natriumpropionat

1,68 g (4mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure werden in 4 ml 1n NaOH + 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird gefriergetrocknet und man erhält quantitativ das Natriumsalz der eingesetzten Carbonsäure.

Beispiel 6

10 g (34,9 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester wurden in je 50 ml Methanol und Eisessig gelöst, mit 1 ml RuO(OH)₂ in Dioxan versetzt und 30 h bei 100 bar und 100°C im Autoklaven mit H₂ hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, der Ansatz eingeengt, mit Ether versetzt, mit NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase getrocknet und eingeengt. Man erhielt 10,1 g

35 3,3-Dicyclohexyl-2-hydroxy-3-methoxypropionsäuremethylester als Öl.

Beispiel 7

2-[(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yl)thio]-3-methoxy-3,3-diphenyl-40 propionsäuremethylester

7,16 g (25 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden in 50 ml Dichlormethan gelöst, 3 g (30 mmol) Triethylamin zugegeben und unter Rühren 3,2 g (28 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Man rührte 2 h bei Raumtemperatur, wusch mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in DMF aufgenommen und bei 0°C

23

zu einer Suspension von 12,9 g (75 mmol) 4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-thiol und 3,4 g (100 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 100 ml DMF getropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur und weiteren 2 h bei 60°C goß man auf 1 Liter Eiswasser und saugte den entstandenen 5 Niederschlag ab. Nach Trocknen verblieben 3,19 g (29 %) eines weißen Pulvers.

Beispiel 8

2-Hydroxy-3,3-diphenyl-buttersäuremethylester

10

1,5 g (5,9 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester, gelöst in 10 ml absolutem Ether, tropfte man zu einer auf -78°C gekühlten Cuprat-Lösung, hergestellt aus 635 mg (7 mmol) Kupfer-I-cyanid - gelöst in 10 ml absolutem Ether- und 8,14 ml (13 mmol) 15 einer 1,6 normalen Methylolithium-Lösung. Man rührte 1 h bei -78°C und ließ die Lösung dann auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend wurde mit 100 ml Ether und 100 ml Wasser verdünnt, die Etherphase mit verdünnter Zitronensäure und mit Natriumhydrogen-carbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das 20 Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester-Gemischen chromatographisch gereinigt, und man erhielt 250 mg (16 %) eines hellgelben Öls.

Beispiel 9

25 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure

91,11 g (0,5 mol) Benzophenon und 45,92 g (0,85 mol) Natrium-methylat wurden bei Raumtemperatur in 150 ml Methyl-tert. Butyl-ether (MTB) suspendiert. Nach Abkühlen auf -10°C wurden 92,24 g 30 (0,85 mol) Chloressigsäuremethylester so zugegeben, daß die Innentemperatur bis 40°C anstieg, wobei weiter mit einem Bad von -10°C gekühlt wurde. Anschließend wurde noch eine Stunde ohne Kühlung bei Eigentemperatur gerührt. Nach Zugabe von 250 ml. Wasser und kurzem Rühren wurde die wäßrige Phase abgetrennt. Die 35 MTB-Phase wurde mit 250 ml verdünnter Natriumchlorid-Lösung nachgewaschen. Nach Lösungsmitteltausch auf Methanol (250 ml) wurde eine Lösung von 1 g p-Toluolsulfonsäure in 10 ml Methanol bei Raumtemperatur zugegeben. Es wurde eine Stunde bei Eigen-temperatur nachgerührt und dann auf Rückfluß erhitzt. Unter 40 Abdestillieren des Methanols wurden 400 g einer 10 %igen Natron-lauge zugetropft und abschließend 60 ml Wasser zugegeben. Das Methanol wurde solange abdestilliert, bis eine Sumpftemperatur von 97°C erreicht war. Nach Abkühlen auf 55°C wurde mit 190 ml MTB versetzt und mit ca. 77 ml konz. HCl bis pH 2 angesäuert. Nach 45 Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die wäßrige Phase abgetrennt und die organische Phase durch Abdestillieren von 60 ml MtB eingengt. Durch Zugabe von 500 ml Heptan und langsamem Abkühlen auf

24

Raumtemperatur wurde das Produkt auskristallisiert. Der grobkristalline Feststoff wurde abgesaugt, mit Heptan nachgewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 40°C bis zu Gewichtskonstanz getrocknet.

5 Ausbeute 108,9 g (80 %), HPLC > 99,5 Fl. %.

Beispiel 10

S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure (Racematspaltung mit L-Prolinmethylester)

10

Zu 240 g einer 57 %igen methanolischen L-Prolinmethylester-Hydrochlorid-Lösung (0,826 mol) wurden bei Raumtemperatur 148,8 g einer 30 %igen methanolischen Natriummethanolat-Lösung (0,826 mol) zugetropft, 2,4 l MTB und 225 g (0,826 mol)

15 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure zugegeben. Nach Abdestillieren von 2680 ml MTB-Methanol-Gemisch und gleichzeitigem Zutropfen von 2,4 l MTB wurde langsam auf Raumtemperatur abgekühlt, das Kristallisat (R-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure x L-Prolinmethylester) abgesaugt und der 20 Feststoff mit 150 ml MTB nachgewaschen. Das Filtrat wurde durch Abdestillieren von 1,5 l MTB eingeengt und mit 1,0 l Wasser versetzt. Bei Raumtemperatur wurde mit konz. Salzsäure auf pH 1,2 eingestellt, nach Röhren und Phasentrennung die wäßrige Phase abgetrennt und mit 0,4 l MTB nachextrahiert. Die vereinigten 25 organischen Phasen wurden mit 0,4 l Wasser extrahiert. Nach Abziehen des MTB wurde der Rückstand in 650 ml Toluol unter Rückfluß gelöst und das Produkt durch Animpfen und langsames Abkühlen kristallisiert. Nach Absaugen, Nachwaschen mit Toluol und Trocknen im Vakuumtrockenschrank wurden 78,7 g

30 S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure erhalten (Ausbeute 35 % bezogen auf das Racemat).

Chirale HPLC: 100 %ig

HPLC: 99,8 %

35 Beispiel 11

S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure (Racematspaltung mit (S)-1-(4-Nitrophenyl)ethylamin)

100 g (0,368 mol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure 40 wurden in 750 ml Aceton und 750 ml MTB unter Rückfluß mit 30,5 g (0,184 mol) (S)-1-(4-Nitrophenyl)ethylamin versetzt, angeimpft, eine Stunde unter Rückfluß gekocht und unter Kristallisation langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Kristallisat (S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure x (S)-1-(4-Nitro-45 phenyl)ethylamin) wurde abgesaugt und mit MTB nachgewaschen. Nach Suspendieren des Rückstands in 500 ml Wasser und 350 ml MTB wurde bei Raumtemperatur mit konz. Salzsäure auf pH 1,2 eingestellt,

25

nach Rühren und Phasentrennung die wäßrige Phase abgetrennt und mit 150 ml MTB nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml Wasser extrahiert. Nach Abdestillieren von 370 ml MTB wurde unter Rückfluß mit 390 ml n-Heptan versetzt und unter Kristallisation des Produkts langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Absaugen, Nachwaschen mit n-Heptan und Trocknen im Vakuumtrockenschrank wurden 35,0 g S-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure erhalten (Ausbeute 35 % bezogen auf das Racemat).

10 Chirale HPLC: 100 % ig

HPLC: 99,8 %

Beispiel 12

3-Methoxy-2-(4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yl-
15 oxy)-3,3-diphenyl-propionsäurebenzylester

24,48 g (90 mmol) 3-Methoxy-3,3-diphenyl-2-hydroxypropionsäure wurden in 150 ml DMF gelöst und mit 13,7 g (99 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Die Suspension wurde 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden über 5 min. 10,7 ml (90 mmol) Benzylbromid zugetropft und 1 h nachgerührt, wobei die Temperatur auf 32°C anstieg.

Zu diesem Ansatz gab man nacheinander 24,84 g (180 mmol) K_2CO_3 und 20,52 g (90 mmol) 2-Methansulfonyl-4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyridin und rührte 3 h bei 80°C.

Zur Aufarbeitung verdünnte man den Kolbeninhalt mit ca. 600 ml H_2O , säuerte vorsichtig mit konz. HCl an und gab 250 ml Essigester hinzu. Es fielen 31,4 g sauberes Produkt aus, das abfiltriert wurde.

Aus der Mutterlauge wurde die Essigesterphase abgetrennt, die wäßrige Phase nochmals mit Essigester extrahiert und die ver-
35 einigten organischen Phasen eingeengt. Der ölige Rückstand (19 g) wurde chromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Essigester = 9/1) und man erhielt weitere 10,5 g sauberes Produkt.

Gesamtausbeute: 41,9 g (82,2 mmol) ≈ 91 %

40 Fp.: 143-147°C

MS: MH^+ = 511

Beispiel 13

3-Methoxy-2-(4-methoxy-(6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenylpropionsäure

5 40 g (78,4 mmol) 3-Methoxy-2-(4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenyl-propionsäurebenzylester wurden in 400 ml Essigester/Methanol (4:1) gelöst, mit ca. 500 mg Palladium auf Aktivkohle (10 %ig) versetzt und einer Wasserstoffatmosphäre ausgesetzt, bis keine Gasaufnahme mehr stattfand. Der
10 Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung eingedampft und der Rückstand aus Ether auskristallisiert.

Beispiel 14

2S-3,3-Diphenyl-oxiran-2-carbonsäureethylester

15 2,57 g (10,2 mmol) 3,3-Diphenyl-acrylsäureethylester und 464 mg 4-Phenylpyridin-N-oxid wurden in 24 ml Methylenchlorid gelöst und mit 432 mg (6,5 mol %) (5,5)-(+)-N,N'-Bis(3,5-di-tert.-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexandiamino-mangan(III)chlorid versetzt.
20 Unter Eiskühlung gab man 6,4 ml einer 12 %igen Natriumhypochlorid-Lösung hinzu, röhrt 30 Minuten bei Eiskühlung und über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser auf 200 ml verdünnt, mit Ether extrahiert, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 2,85 g eines farblosen Öls. Nach Reinigung
25 mittels NPLC (Cyclohexan:Essigester = 9:1) erhielt man 1,12 g Öl mit einem Enantiomerenverhältnis von ca. 8:1 zugunsten der S-Konfiguration.

¹H-NMR [CDCl₃],

30 δ = 1,0 (tr, 3H); 3,9 (m, 3H); 7,3 (m, 10H)

Beispiel 15

2-Methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-4-ol

35 Zu 29,6 g (528 mmol) KOH in 396 ml Methanol gab man nacheinander 46,9 g (330 mmol) Cyclopantanone-2-carbonsäuremethylester und 53,5 g (192 mmol) 5-Methylisothioharnstoff-Sulfat und rührte über Nacht bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1n Salzsäure angesäuert und mit Wasser verdünnt. Die ausgefallenen
40 Kristalle wurden abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 20 g Kristalle.

Beispiel 16

4-Chloro-2-methylsulfanyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin

Zu 20 g (110 mmol) gab man 255 ml Phosphoroxychlorid und röhrt
5 3 Stunden bei 80°C. Phosphoroxychlorid wurde abgedampft, der Rückstand mit Eis zersetzt und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Man erhielt 18,5 g eines bräunlichen Feststoffs.

Beispiel 17

10 4-Methoxy-2-methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin

18,05 g (90 mmol) 4-Chloro-2-methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin wurden in 200 ml Methanol gelöst. Bei 45°C werden 16,7 g Natriummethylat (als 30 %ige Lösungen in Methanol) zugegeben und tropft und 2 Stunden nachgerührt. Die Reaktionslösung wurde eingedampft, in Essigester aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und der Essigester-Extrakt eingedampft. Es blieben 15,5 g eines Öls zurück.

20 $^1\text{H-NMR}$ [DMSO],

δ = 2,1 (quintett, 2H); 2,5 (s, 3H);
2,8 (dtr, 4H); 3,9 (s, 3H) ppm

Beispiel 18

25 2-Methylsulfonyl-4-methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentopyrimidin

15 g (76,2 mmol) 4-Methoxy-2-methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin wurden in 160 ml Eisessig/Methylenchlorid (1:1) gelöst und mit 1,3 g Natriumwolframat versetzt. Bei 35°C tropfte 30 man 17,5 ml (170 ml) einer 30 %igen H_2O_2 -Lösung zu. Anschließend wurde mit 500 ml Wasser und 100 ml Methylenchlorid verdünnt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Es blieben 14 g Öl zurück, das aus Ether auskristallisiert.

35 $^1\text{H-NMR}$ [CDCl_3],

δ = 2,2 (quintett, 2H); 3,0 (dtr., 4H);
3,3 (s, 3H); 4,1 (s, 3H) ppm

Beispiel 19

40 1-Benzolsulfonyl-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-4-methoxy-4,4-diphenyl-butan-2-on

0,37 g (2,4 mmol) Phenylmethansulfon wurden in 10 ml trockenem THF gelöst; anschließend bei -70°C 2 eq. Butyllithium (2,94 ml;

45 1,6 molare Lösung in Hexan) zugetropft. Nach 1 h bei -70°C wurde 1 g (2,4 mmol) 2-(4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropinsäuremethylester - gelöst in 5 ml THF - zugetropft.

28

Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei -70°C, 1 h bei -10°C nachgerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt.

Zur Aufarbeitung tropfte man ca. 10 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung 5 zu, extrahierte gründlich mit Ethylacetat, die vereinigten org. Phasen mit gesättigter N-Cl-Lösung und trocknete über Na₂SO₄. Der nach Trocknen und Einengen erhaltene Rückstand wurde über Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat 15 % → 30 %) und anschließend MPLC an RP-Kieselgel (Acetonitril/H₂O + TFA) 10 gereinigt; als Produkt wurden 0,3 g eines weißen amorphen Pulvers erhalten.

Beispiel 20

3,3-Diphenyl-oxiram-2-carbonitril

15

3,1 g (54,9 mmol) Natriummethylat wurden in 20 ml trockenem THF suspendiert, und anschließend bei -10°C eine Mischung aus 5 g (27,4 mmol) Benzophenon und 4,2 g (54,9 mmol) Chloracetonitril zugetropft.

20

Das Reaktionsgemisch wurde ca. 2 h bei -10°C nachgerührt, anschließend auf Wasser gegossen und mit Ethylacetat mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, eingeengt, und der verbleibende Rückstand durch 25 Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 1,2 g (20 %)

¹H-NMR [CDCl₃],

δ = 3,9 (s, 1H); 7,4-7,5 (m, 10 H) ppm

30

Beispiel 21

2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionitril

6,5 (29,4 mmol) 3,3-Diphenyl-oxiran-2-carbonitril wurden in 60 ml 35 Methanol gelöst und bei 0°C mit ca. 2 ml Bortrifluorid-Etherat-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde erneut 1 h bei 0°C, dann bei Raumtemperatur über Nacht nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Diethylether verdünnt, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und ein- 40 geengt. Als Rückstand verblieben 7,3 g eines weißen amorphen Pulvers, das in den weiteren Umsetzungen direkt eingesetzt wurde.

¹H-NMR [CDCl₃],

δ = 2,95 (breites s, OH), 3,15 (s, 3H),

45 5,3 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 10) ppm

Beispiel 22

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionitril

5

7,3 g (28,8 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionitril wurden in 90 ml DMF gelöst, und mit 4 g (28,8 mmol) K_2CO_3 und 6,3 g (28,8 mmol) 2-Methansulfonyl-4,6-dimethoxy-pyrimidin versetzt. Die Mischung wurde für ca. 12 h bei Raumtemperatur 10 gerührt, anschließend auf Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden erneut mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde dann durch Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat) gereinigt.

15 Ausbeute: 6,9 g weißes amorphes Pulver

FAB-MS: 392 ($M+H^+$)

1H -NMR [$CDCl_3$],

δ = 3,3 (s, 3H); 4,95 (s, 6H), 5,85 (s, 1H);

20 6,3 (s, 1H); 7,3-7,5 (m, 10H) ppm

Beispiel 23

5-[2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl)-propyl]-1H-tetrazol

25

0,5 g (1,3 mmol) Nitril wurden in 10 ml Toluol gelöst, nacheinander 85 mg (1,3 mmol) NaN_3 und 460 mg (1,4 mmol) Bu_3SnCl zugesetzt und anschließend die Mischung für ca. 40 h auf Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit 10 % wäßriger KF-Lösung und mit NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über $MgSO_4$ und Einengen verblieben 1,0 g eines gelben Öls, das durch Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat) gereinigt wurde.

35 Nach Einengen der Fraktionen wurden 60 mg des 1H-Tetrazols und 110 mg des 1-Methyl-Tetrazols - jeweils als amorphe weiße - Feststoffe erhalten.

5-[2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl)-propyl]-1H-tetrazol

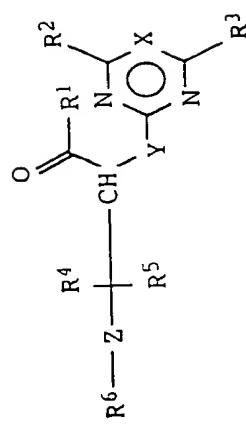
Elektrospray-MS: 435 ($M+H^+$)

1H -NMR ($CDCl_3$):

δ (ppm) 3,28 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 5,75 (s, 1H), 7,25-7,40

45 (m, 10H), 7,50 (s, 1H).

Tabelle I



| Nr. | R ¹ | R ⁴ , R ⁵ | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z | Smpl[°C] |
|------|----------------|---------------------------------|--|----------------|---------------------|-------------------------------------|---|---|------------|
| I-1 | OMe | Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | 81 |
| I-2 | OH | Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | 167 |
| I-3 | OH | Phenyl | CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₃ | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-4 | OH | Phenyl | Ethyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | 81 (zers.) |
| I-5 | OH | Phenyl | iso-Propyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | 182 |
| I-6 | OH | Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | S | 168 |
| I-7 | OH | Phenyl | CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂ | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-8 | OH | Phenyl | CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂ | OMe | OMe | CH | S | O | |
| I-9 | OH | Phenyl | CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂ | OMe | OMe | C-CH(CH ₃) ₂ | 0 | 0 | |
| I-10 | OH | Phenyl | CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂ | OMe | OMe | C-CH(CH ₃) ₃ | 0 | 0 | |
| I-11 | OH | Phenyl | CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂ | OMe | NH-OCH ₃ | CH | 0 | 0 | |
| I-12 | OH | Phenyl | n-Propyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | 174 |
| I-13 | OMe | Phenyl | n-Propyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-14 | OH | Phenyl | n-Propyl | OEt | OEt | CH | 0 | 0 | |

30

5-[2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-di-phenyl]-propyl]-1-methyl-tetrazol

Elektrospray-MS; 471 (M+H⁺)

5 ¹H-NMR (CDCl₃):

δ (ppm) 3,0 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 5,75 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 11H).

Beispiel 24

10 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methylsulfinyl-3,3-diphenyl-propionsäure

1,2 g (2,9 mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methylsulfonyl-3,3-diphenyl-propionsäure wurden in 15 ml Eisessig bei 15 0°C vorgelegt und 294 μl 30 %iges H₂O₂ zugetropft. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren, goß auf Wasser, extrahierte mit CH₂Cl₂ und wusch mit Natriumthiosulfat-Lösung und Kochsalz-Lösung. Nach dem Trocknen isolierte man 1 g Substanz als weißen Schaum.

20 Beispiel 25

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methylsulfonyl-3,3-diphenyl-propionsäure

0,6 g (1,45 mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methylsulfonyl-3,3-diphenyl-propionsäure wurden in 15 ml Eisessig bei 25 Raumtemperatur vorgelegt und 294 μl 30 %iges H₂O₂ zugetropft. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren, erhitzte weitere 3 h auf 50°C, goß auf Wasser und wusch mit Natriumthiosulfat-Lösung und Kochsalz-Lösung. Nach dem Trocknen isolierte man 400 mg als 30 weißen Feststoff.

Analog lassen sich die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen herstellen.

35

40

45

| Nr. | R ¹ | R ⁴ , R ⁵ | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z | Smp[°C] |
|------|----------------|---------------------------------|--|----------------|---|----|---|---|---------|
| I-15 | OH | Phenyl | n-Butyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-16 | OH | Phenyl | iso-Butyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-17 | OH | Phenyl | iso-Butyl | OMe | O-CH ₂ -CH ₂ -C | | 0 | 0 | |
| I-18 | OH | Phenyl | tert.-Butyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-19 | OH | Phenyl | Cyclopropyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-20 | OH | Phenyl | Cyclopentyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-21 | OH | Phenyl | Cyclohexyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-22 | OH | Phenyl | (CH ₃) ₃ C-CH ₂ -CH ₂ | OEt | OEt | CH | 0 | 0 | |
| I-23 | OH | Phenyl | (CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | 173 |
| I-24 | OH | Phenyl | HO-CH ₂ -CH ₂ | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-25 | OH | Phenyl | HO ₂ C-(CH ₂) ₂ - | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-26 | OH | Phenyl | Cyclopropylmethylene | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | 115 |
| I-27 | OH | Phenyl | H | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-28 | OH | Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | - | |
| I-29 | OH | Phenyl | Phenyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | 136 |
| I-30 | OH | Phenyl | Phenyl | OMe | O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C | | 0 | 0 | |
| I-31 | OMe | Phenyl | Phenyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-32 | OH | Phenyl | 4-Isopropyl-Phenyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-33 | OH | Phenyl | 4-Me-S-Phenyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-34 | OH | Phenyl | 4-Me-O-Phenyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-35 | OH | Phenyl | 3-Et-Phenyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-36 | OH | Phenyl | 2-Me-Phenyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |

| Nr. | R ¹ | R ^{4, R⁵} | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z | Smp[°C] |
|------|----------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|----|---|---|---------|
| I-37 | OH | Phenyl | 2-Cl-Phenyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-38 | OH | Phenyl | 3-Br-Phenyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-39 | OH | Phenyl | 4-F-Phenyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-40 | OH | Phenyl | 4-F-Phenyl | OMe | OMe | CH | S | 0 | |
| I-41 | OH | Phenyl | 4-CH ₃ -Phenyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-42 | OH | Phenyl | 3-NO ₂ -Phenyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-43 | OH | Phenyl | 2-HO-Phenyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-44 | OH | Phenyl | 3,4-Dimethoxy-Phenyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-45 | OH | Phenyl | 3,4-Dioxomethylben-Phenyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-46 | OH | Phenyl | 3,4,5-Trimethoxy-Phenyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-47 | OH | Phenyl | Benzyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-48 | OH | Phenyl | 2-Cl-Benzyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-49 | OH | Phenyl | 3-Br-Benzyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-50 | OH | Phenyl | 4-F-Benzyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-51 | OH | Phenyl | 2-Me-Benzyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-52 | OH | Phenyl | 2-Me-Benzyl | OMe | O-CH=CH-C | | 0 | 0 | |
| I-53 | OH | Phenyl | 3-Et-Benzyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-54 | OH | Phenyl | 4-iso-Propyl-Benzyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-55 | OH | Phenyl | 4-NO ₂ -Propyl-Benzyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-56 | OH | Phenyl | 2-Me-5-Propyl-Benzyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-57 | OH | Phenyl | 2-Me-5-Propyl-Benzyl | OEt | OEt | CH | 0 | 0 | |
| I-58 | OH | Phenyl | 4-Me-2-Propyl-Benzyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |

| Nr. | R ¹ | R ⁴ , R ⁵ | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z | Smp ^o C |
|------|----------------|---------------------------------|--------------------------|----------------|----------------|---|---|---|--------------------|
| I-59 | OH | Phenyl | 3,4-Dioxomethylen-Benzyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-60 | OH | 4-F-Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | 163-165 (zers.) |
| I-61 | OMe | 4-F-Phenyl | Methyl | OEt | OEt | CH | 0 | 0 | |
| I-62 | OH | 4-Cl-Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-63 | OH | 4-Me-O-Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-64 | OH | 4-Me-O-Phenyl | Ethyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-65 | OH | 4-Me-Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-66 | OH | 4-Me-Phenyl | Methyl | OMe | OMe | O-CH ₂ -CH ₂ -C | 0 | 0 | |
| I-67 | OH | 3-CF ₃ -Phenyl | n-Propyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-68 | OH | 3-CF ₃ -Phenyl | n-Propyl | OMe | OMe | O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C | 0 | 0 | |
| I-69 | OH | 4-NO ₂ -Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-70 | OH | 4-NO ₂ -Phenyl | Methyl | OMe | OMe | O-CH=CH-C | 0 | 0 | |
| I-71 | OH | 3-Cl-Phenyl | Ethyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-72 | OH | 2-F-Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-73 | OH | 2-F-Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-74 | OH | 2-Me-O-Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | S | |
| I-75 | OH | 2-Me-O-Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-76 | OH | 3,4-Dimethoxy-Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-77 | OH | 3,4-Dioxomethylen-Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-78 | OH | p-CF ₃ -Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-79 | OH | Phenyl | Methyl | OMe | OEt | CH | 0 | 0 | |
| I-80 | OMe | Phenyl | Methyl | OMe | OEt | CH | S | 0 | |

| Nr. | R ¹ | R ^{4, R⁵} | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y/Z | Smpl[°C] |
|-------|----------------|-------------------------------|----------------|----------------|---|-------------------|-----|-----------------|
| I-81 | OH | Phenyl | Ethyl | OMe | NH-OMe | CH | 0 0 | |
| I-82 | OH | p-Me-O-Phenyl | n-Propyl | OMe | OCF ₃ | CH | 0 0 | |
| I-83 | OH | Phenyl | Methyl | OMe | CF ₃ | CH | 0 0 | |
| I-84 | OH | Phenyl | Methyl | OMe | CF ₃ | N | 0 0 | |
| I-85 | OH | 3,4-Dimethoxy-Phenyl | Benzyl | Me | Me | | 0 0 | |
| I-86 | OH | 3,4-Dimethoxy-Phenyl | Methyl | OMe | O-CH ₂ -CH ₂ -C | | 0 0 | |
| I-87 | OH | Phenyl | Methyl | OMe | O-CH ₂ -CH ₂ -C | | 0 0 | |
| I-88 | OH | Phenyl | Methyl | OMe | O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C | | 0 0 | |
| I-89 | OH | Phenyl | Methyl | OMe | N(CH ₃)-CH=CH-C | | 0 0 | 118 |
| I-90 | OH | Phenyl | Methyl | OMe | S-C(CH ₃)=C(C ₂ H ₅)-C | | 0 0 | |
| I-91 | OH | Phenyl | Methyl | OMe | O-C(CH ₃)=CH-C | | 0 0 | |
| I-92 | OH | Phenyl | Methyl | Me | O-C(CH ₃)=CH-C | | 0 0 | |
| I-93 | OH | Phenyl | Methyl | Me | O-CH=CH-C | | 0 0 | |
| I-94 | OH | 4-F-phenyl | Methyl | Me | S-CH=CH-C | | 0 0 | |
| I-95 | OH | 4-F-phenyl | H | OMe | OMe | CH | 0 0 | |
| I-96 | OH | Phenyl | Methyl | OMe | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C | | 0 0 | 149-151 (zerr.) |
| I-97 | OH | Phenyl | Methyl | Methyl | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C | | 0 0 | 157 (zerr.) |
| I-98 | OH | Phenyl | Methyl | Ethyl | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C | | 0 0 | |
| I-99 | OH | Phenyl | Methyl | OMe | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C | | 0 0 | |
| I-100 | OH | Phenyl | Methyl | Me | Me | CH | 0 0 | |
| I-101 | OH | Phenyl | Methyl | Et | Et | CH | 0 0 | |
| I-102 | OH | Phenyl | Methyl | Me | Me | C-CH ₃ | 0 0 | |

| Nr. | R ¹ | R ⁴ , R ⁵ | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z | Smpl[°C] |
|-------|---|---------------------------------|---------------------|------------------|--|----|---|---|----------|
| I-103 | OH | Phenyl | Methyl | OMe | Me | CH | 0 | 0 | |
| I-104 | OH | Cyclohexyl | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-105 | OH | Cyclohexyl | Methyl | OMe | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C | 00 | | | |
| I-106 | OH | Phenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | S | S | |
| I-107 | OH | Phenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | O | S | 134 |
| I-108 | OCH ₃ | Phenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | S | S | |
| I-109 | OH | Phenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | 0 | 0 | |
| I-110 | OCH ₃ | 2-Fluorophenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | 0 | 0 | |
| I-111 | OC ₂ H ₅ | 3-Chlorophenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | N | 0 | 0 | |
| I-112 | ON(CH ₃) ₂ | 4-Bromophenyl | Methyl | CF ₃ | CF ₃ | CH | S | O | |
| I-113 | O-CH ₂ -C=CH | Phenyl | Ethyl | OCH ₃ | CF ₃ | CH | 0 | 0 | |
| I-114 | OH | Phenyl | Propyl | OCH ₃ | OCF ₃ | CH | O | S | |
| I-115 | OCH ₃ | Phenyl | i-Propyl | OCH ₃ | CH ₃ | CH | 0 | 0 | |
| I-116 | OC ₂ H ₅ | Phenyl | s-Butyl | OCH ₃ | Cl | CH | S | O | |
| I-117 | ON(CH ₃) ₂ | 2-Methylphenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | 0 | 0 | |
| I-118 | ON(CH ₃) ₂ | 3-Methoxyphenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | 0 | 0 | |
| I-119 | ON=C(CH ₃) ₂ | 4-Niurophenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | 0 | 0 | |
| I-120 | ON(CH ₃) ₂ | Phenyl | 1-Phenylpropin-3-yl | OCH ₃ | OCF ₃ | N | 0 | S | |
| I-121 | ON=C(CH ₃) ₂ | 2-Hydroxyphenyl | Methyl | OCH ₃ | CH ₃ | N | 0 | 0 | |
| I-122 | ONSO ₂ C ₆ H ₅ | 3-Trifluoromethylphenyl | Methyl | OCH ₃ | Cl | N | 0 | 0 | |
| I-123 | NHPhenyl | 4-Dimethylaminophenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | S | O | |
| I-124 | OC ₂ H ₅ | Phenyl | Trifluorethyl | CH ₃ | CH ₃ | CH | 0 | 0 | |

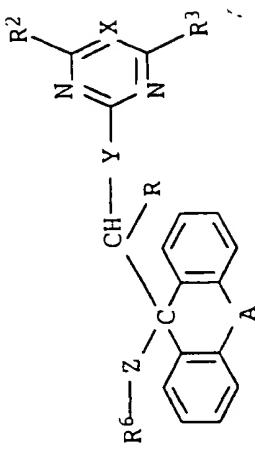
| Nr. | R ¹ | R ⁴ , R ⁵ | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z | Smp[°C] |
|-------|-------------------------------------|------------------------------------|----------------|------------------|---|----|---|---|---------|
| I-125 | ON(CH ₃) ₂ | Phenyl | Benzyl | Cl | Cl | CH | 0 | 0 | |
| I-126 | ON(CH ₃) ₂ | Phenyl | 2-Methoxyethyl | OCH ₃ | -O-CH ₂ -CH ₂ - | | S | 0 | |
| I-127 | OH | Phenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | 0 | 0 | |
| I-128 | OH | Phenyl | Phenyl | OCH ₃ | -O-CH ₂ -CH ₂ - | | 0 | 0 | |
| I-129 | OH | Phenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | N | 0 | 0 | |
| I-130 | OH | Phenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | S | 0 | |
| I-131 | OH | Phenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | S | S | |
| I-132 | OH | Phenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | 0 | S | |
| I-133 | OH | Phenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | 0 | 0 | |
| I-134 | OH | Phenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | 0 | 0 | |
| I-135 | OH | -(CH ₂) ₅ - | | Phenyl | OCH ₃ | CH | 0 | 0 | |
| I-136 | OH | Phenyl | 2-Thiazolyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | 0 | 0 | |
| I-137 | OCH ₃ | 2-Fluorphenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | 0 | 0 | |
| I-138 | OC ₂ H ₅ | 3-Chlorphenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | N | 0 | 0 | |
| I-139 | ON(CH ₃) ₂ | 4-Bromphenyl | Phenyl | CF ₃ | CF ₃ | CH | 0 | 0 | |
| I-140 | O-CH ₂ =CH | Phenyl | 2-Fluorophenyl | OCH ₃ | CF ₃ | CH | 0 | 0 | |
| I-141 | OH | Phenyl | 3-Chlorphenyl | OCH ₃ | OCF ₃ | CH | 0 | S | |
| I-142 | OC ₂ H ₅ | Phenyl | 4-Bromophenyl | OCH ₃ | CH ₃ | CH | 0 | 0 | |
| I-143 | OC ₂ H ₅ | Phenyl | 4-Thiazolyl | OCH ₃ | Cl | CH | S | 0 | |
| I-144 | ON(CH ₃) ₂ | 2-Methylphenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | 0 | 0 | |
| I-145 | ON=C(CH ₃) ₂ | 3-Methoxyphenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | 0 | 0 | |
| I-146 | OH | Phenyl | Methyl | OCH ₃ | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C | 0 | 0 | | |

| Nr. | R ¹ | R ⁴ , R ⁵ | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z | Smp[°C] |
|-------|---|---------------------------------|-------------------------|----------------------------------|--|----|---|-----------------|---------|
| I-147 | OH | 4-Fluorphenyl | Methyl | OCH ₃ | CH | 0 | 0 | 168 (zers.) | |
| I-148 | OH | 4-Fluorphenyl | Methyl | OCH ₃ | -CH ₂ -CH ₂ -C | 0 | 0 | | |
| I-149 | NH-SO ₂ -C ₆ H ₅ | 4-Nitrophenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | 0 | 0 | | |
| I-150 | OC ₂ H ₅ | Phenyl | 3-Imidazolyl | OCH ₃ | -O-CH ₂ -CH ₂ | 0 | 0 | | |
| I-151 | OC ₂ H ₅ | Phenyl | 4-Imidazolyl | OCH ₃ | CF ₃ | N | S | O | |
| I-152 | ON(CH ₃) ₂ | Phenyl | 2-Pyrazolyl | OCH ₃ | OCF ₃ | N | 0 | S | |
| I-153 | ON=C(CH ₃) ₂ | 2-Hydroxyphenyl | Phenyl | OCH ₃ | CH ₃ | N | 0 | O | |
| I-154 | NH-SO ₂ -C ₆ H ₅ | 3-Trifluoromethylphenyl | Phenyl | OCH ₃ | Cl | N | 0 | O | |
| I-155 | NHPhenyl | 4-Dimethylaminophenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | S | O | |
| I-156 | ONa | Phenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | S | S | |
| I-157 | O-CH ₂ -C≡C | Phenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCF ₃ | N | S | S | |
| I-158 | OH | Phenyl | Phenyl | CF ₃ | CF ₃ | CH | O | S | |
| I-159 | OCH ₃ | Phenyl | Phenyl | OCF ₃ | OCF ₃ | CH | O | O | |
| I-160 | OC ₂ H ₅ | Phenyl | 2-Dimethylaminophenyl | CH ₃ | CH ₃ | CH | O | O | |
| I-161 | ON(CH ₃) ₂ | Phenyl | 3-Hydroxyphenyl | Cl | Cl | CH | O | O | |
| I-162 | ON=C(CH ₃) ₂ | Phenyl | 4-Trifluoromethylphenyl | OCH ₃ | -O-CH ₂ -CH ₂ | S | O | | |
| I-163 | NH-SO ₂ -C ₆ H ₅ | Phenyl | 2-Oxazolyl | OCH ₃ | CF ₃ | N | S | S | |
| I-164 | OH | Phenyl | Methyl | CH ₃ | CH ₃ | CH | O | O | |
| I-165 | OH | Cyclohexyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | O | O | |
| I-166 | OH | Cyclohexyl | Methyl | OCH ₃ | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C | 0 | 0 | | |
| I-167 | OH | Phenyl | Methyl | N(CH ₃) ₂ | CH | 0 | O | | |
| I-168 | OH | Phenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | O | SO ₂ | |

| Nr. | R ¹ | R ^{4, R⁵} | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z | Smp[°C] |
|-------|--|-------------------------------|-------------------------------------|------------------|--|----|---|------------------|---------|
| I-169 | OH | Phenyl | Methyl | OCH ₃ | CH | | 0 | SO ₂ | |
| I-170 | OH | 3-F-Phenyl | Me | OMe | CH | | 0 | 0 | |
| I-171 | OH | 3-F-Phenyl | Me | OMe | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C | 0 | 0 | | |
| I-172 | OH | 4-F-Phenyl | Me | OMe | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C | 0 | 0 | 142-143 191°C | |
| I-173 | OH | 3-MeO-Phenyl | Me | OMe | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C | 0 | 0 | 158-161 (vers.) | |
| I-174 | OH | 3-MeO-Phenyl | Me | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-175 | OH | 3-MeO-Phenyl | Et | OMe | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C | 0 | 0 | | |
| I-176 | OH | Phenyl | HO-CH ₂ -CH ₂ | OMe | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C | 0 | 0 | | |
| I-177 | OH | Phenyl | Me | NMe ₂ | N | | 0 | 0 | 181 |
| I-178 | OH | Phenyl | Me | OMe | OMe | N | 0 | 0 | |
| I-179 | OH | | | | | | 0 | 0 | |
| I-180 | NH-SO ₂ -Phenyl | Phenyl | Me | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-181 | NH-SO ₂ -Me | Phenyl | Me | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-182 | CH ₂ -SO ₂ -Phenyl | Phenyl | Me | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-183 | CH ₂ -SO ₂ -Me | Phenyl | Me | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-184 | CN | Phenyl | Me | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-185 | Tetrazol | Phenyl | Me | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-186 | NH-SO ₂ -Phenyl | Phenyl | Me | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-187 | N-Methyl-Tetrazol | Phenyl | Me | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| I-188 | ONa | Phenyl | Me | OMe | -O-CH ₂ -CH ₂ -C- | 0 | 0 | 122-139 (vers.) | |
| I-189 | OH | o-F-Phenyl | Me | OMe | -O-CH ₂ -CH ₂ -C- | 0 | 0 | 140-144 (vers.) | |
| I-190 | OH | m-Me-Phenyl | Me | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | 169-177 |

| Nr. | R ¹ | R ⁴ , R ⁵ | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z | Smp[°C] |
|-------|----------------|---------------------------------|----------------|----------------|---|----|---|---|-----------------|
| I-191 | OH | m-Me-Phenyl | Me | OMe | -O-CH ₂ -CH ₂ -C- | | 0 | 0 | 119-135 (zers.) |
| I-192 | OH | p-F-Phenyl | Me | OMe | Me | CH | 0 | 0 | 137-140 (zers.) |
| I-193 | OH | m-F-Phenyl | Me | Me | -O-CH ₂ -CH ₂ -C- | | 0 | 0 | 150-152 |
| I-194 | OH | p-F-Phenyl | Me | Me | -O-CH ₂ -CH ₂ -C- | | 0 | 0 | 169-170 |

Tabelle II



| Nr. | R ¹ | A | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z | Smp[°C] |
|------|----------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|----|---|---|---------|
| II-1 | OH | Bindung | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | 96-98 |
| II-2 | OH | CH ₂ | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| II-3 | OH | CH ₂ -CH ₂ | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| II-4 | OH | CH=CH | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| II-5 | OH | O | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| II-6 | OH | S | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| II-7 | OH | NH(CH ₃) | Methyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| II-8 | OH | Bindung | Isopropyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | 137-139 |

| Nr. | R ¹ | A | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z | Smp[°C] |
|-------|----------------|----------------------------------|---|----------------|----------------|--|---|---|---------|
| II-9 | OH | Bindung | p-Isopropylphenyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| II-10 | OH | Bindung | Benzyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| II-11 | OH | CH=CH | Ethyl | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| II-12 | OH | CH=CH | (CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂ | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| II-13 | OH | CH=CH | Cyclopropylmethylén | OMe | OMe | CH | 0 | 0 | |
| II-14 | OH | CH=CH | Methyl | OMe | | O-CH ₂ -CH ₂ -C | 0 | 0 | |
| II-15 | OH | CH ₂ -CH ₂ | Ethyl | OMe | | O-CH=CH-C | 0 | 0 | |
| II-16 | OH | CH ₂ -CH ₂ | Methyl | OMe | | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C | 0 | 0 | |
| II-17 | OH | Bindung | Methyl | OMe | | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C | 0 | 0 | 147 |

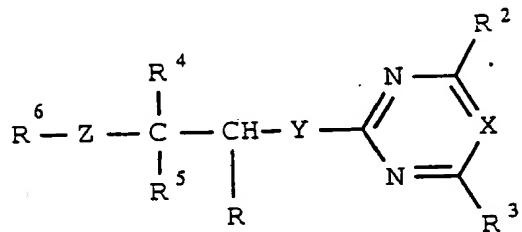
Neue Carbonsäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung

Zusammenfassung

5

Es werden Carbonsäurederivate,

10



15

in der R-R⁶, X, Y und Z die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Herstellung beschrieben. Die neuen Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.

20

25

30

35

40

45

Beispiel 35

Gemäß dem oben beschriebenen Bindungstest wurden für die nach-
5 folgend aufgeführten Verbindungen Rezeptorbindungsdaten gemessen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

10 Rezeptorbindungsdaten (K_i -Werte)

| | Verbindung | ET _A [nM] | ET _B [nM] |
|----|------------|----------------------|----------------------|
| 15 | I-2 | 6 | 34 |
| | I-29 | 86 | 180 |
| | I-5 | 12 | 160 |
| 20 | I-4 | 7 | 2500 |
| | I-87 | 1 | 57 |
| | I.89 | 86 | 9300 |
| | I-103 | 0,4 | 29 |
| 25 | I-107 | 3 | 485 |
| | I-12 | 19 | 1700 |
| | I-26 | 23 | 2000 |
| | I-23 | 209 | 1100 |
| 30 | I-47 | 150 | 1500 |
| | I-60 | 33 | 970 |
| | I-96 | 0,6 | 56 |
| 35 | II-3 | 107 | 7300 |
| | II-1 | 28 | 2300 |